

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

昭63-12850

⑤ Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	⑭公告 昭和63年(1988)3月23日
C 07 B 57/00	3 1 0	7457-4H	
B 01 J 20/24		6939-4G	
C 07 B 63/00		7457-4H	
C 08 B 3/10		6779-4C	
G 01 N 30/48		7621-2G	
// C 07 C 17/38		8619-4H	
		8619-4H	
		7457-4H	
		7457-4H	
		7457-4H	
		7457-4H	
		7457-4H	
		7457-4H	
		7188-4H	
		7188-4H	
		7188-4H	
		7188-4H	
		7188-4H	
		6785-4H	
		6785-4H	
		8519-4H	
		7419-4H	
		7188-4H	
C 07 F 13/00		6917-4H	

発明の数 1 (全15頁)

⑬発明の名称 分離剤

⑮特 願 昭58-245667

⑯公 開 昭60-142930

⑰出 願 昭58(1983)12月28日

⑱昭60(1985)7月29日

⑲発 明 者 岡 本 佳 男 兵庫県尼崎市武庫之荘東1-24-11
⑲発 明 者 畑 田 耕 一 大阪府池田市旭丘3-4-11
⑲発 明 者 柴 田 徹 兵庫県姫路市余部区上余部500
⑲発 明 者 岡 本 一 郎 兵庫県姫路市網干区新在家940
⑲発 明 者 中 村 洋 之 兵庫県姫路市網干区新在家940
⑲出 願 人 ダイセル化学工業株式 大阪府堺市鉄砲町1番地
会社
⑲代 理 人 弁理士 古 谷 肇
審 査 官 脇 村 善 一

1

2

⑲特許請求の範囲

1 セルロースの有する水酸基の水素の一部あるいは全部が、エステル結合、エーテル結合又はウレタン結合により芳香族基で置換されたセルロース誘導体を主成分とするクロマト用分離剤。

発明の詳細な説明

本発明は芳香族環を含むセルロース誘導体を物質の分離剤として使用することに関するものである。分離する物質としては通常の低分子化合物以外に特に従来直接分離することが非常に困難であ

った光学異性体を主な分離の対象とするものである。

5 一般にラセミ体と光学活性体は異なった生理活性を示すことが多く、例えば医薬、農薬等の分野では、薬害の防止や単位使用量当りの薬効の向上のために光学異性体の分離を必要とする場合がある。従来光学異性体の分離には優先晶出法やジアステレオマー法が行われているが、これらの方法では分離可能な光学異性体の種類が限られており、また長時間を要する場合が多い。従ってクロ

マト法による簡便な分割法の開発が強く望まれている。

クロマト法による光学異性体の分離の研究は以前より行われている。例えばセルロースまたは一部のセルロース誘導体はカラムクロマトグラフィー用分離剤として光学分割に用いられている。セルロース誘導体としては結晶系 I 型に属する微結晶三酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロース等である。しかしながら、これらのセルロースまたは一部のセルロース誘導体は分離対象物の範囲が狭く、分離能力も十分ではない。

本発明者らは鋭意研究の結果、驚くべきことに芳香族環を含むセルロース誘導体に優れた化合物分離能と異性体分離能、特に光学異性体分離能があることを見出し本発明に到達した。

即ち、本発明は芳香族環を含むセルロース誘導体を主成分とする分離剤に係るものである。

本発明に使用される芳香族環を含むセルロース誘導体が優れた光学異性体分離能を示す明確な理由は明らかではないが、セルロースの持つ規則的な不斉性と芳香族基の芳香族性と剛直性が光学異性体の分離に大きな影響を与えているものと考えられる。

本発明の芳香族環を含むセルロース誘導体は、数平均重合度 5～5000 であり、好ましくは 10～1000 であり、さらに好ましくは 10～500 である。芳香族環を含むセルロース誘導体の平均置換度は下式で定義する。

$$\text{平均置換度} = \frac{1 \text{ 分子当りの置換基の数}}{\text{数平均重合度}}$$

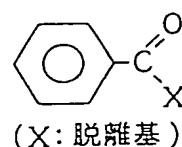
本発明の芳香族環を含むセルロース誘導体の平均置換度は 1～3.4、好ましくは 1.8～3.2 である。

芳香族環を含むセルロース誘導体の未反応の水酸基は、本発明の芳香族環を含むセルロース誘導体の異性体分離能を損なわない範囲で、さらにエステル化、カルバメート化、エーテル化を行うことができる。

本発明の芳香族環を含むセルロース誘導体とはセルロースの有する水酸基の水素の一部あるいは全部を、芳香族基あるいは芳香族基を有する原子団によつて置換したものである。この置換における結合の様式としては例えばエステル結合、エーテル結合、ウレタン結合等がある。ここでいう芳香族基とは炭素数 6 乃至 20 から成る芳香族環から

誘導されるもので、更に環上に置換基を有しても良い。

以下に本発明の物質の製造法を示す。まず、エステル結合により置換されたセルロース誘導体としては具体的には安息香酸エステルがあるが、エステル化反応は従来公知の方法で行なうことができる（例えば、朝倉書店“大有機化学”19、天然高分子化学 I、P.124 参照）。エステル化剤としては、下記の構造を持つベンゾイル誘導体が例示でき、例えば塩化ベンゾイルである。



反応溶剤としては、エステル化反応を阻害しないものであればいかなるものでも良いが、例えばビリジンまたはキノリン等である。しばしば、4-(N, N-ジメチルアミノ)・ビリジンのような触媒が反応をすすめる上で有効である。他の芳香族誘導体も同様の方法によつてエステル化反応を行うことができる。

又、エーテル結合により置換されたセルロース誘導体の製造法としては従来公知のセルロースのエーテル化法が適用される。即ち一般に塩基の存在下にセルロースと脱離基を持った芳香族誘導体を反応させる方法によつて得ることができる。例えば N. M. Bikales、L. Segel、"Cellulose and Cellulose Derivatives" P.807 や朝倉書店“大有機化学”19、P.93 に示された方法である。さらに置換度の高い芳香族環を含むセルロースエーテルを得る方法としては Huseman らによる方法 (Makromol.Chem、176 3269(1975) や中野らによる方法 (The Proceedings of ISWPC 1983、vol.1、33) 等がある。

又、ウレタン結合により置換されたセルロース誘導体の製造法としては通常のイソシアナートとアルコールからウレタンを生ずる反応方法が、そのまま適用できる。

例えば三級アミン塩基等のルイス塩基、またはスズ化合物等のルイス酸触媒存在下に芳香族環を有するイソシアナートとセルロースを反応させることによつて得られる。

また二置換のウレタンを合成するには二置換カ

ルバモイルハライドなどを用いて、エステル化反応と全く同様に行なえば良い。

本発明の芳香族環を含むセルロース誘導体を主たる構成要素とする分離剤を化合物分離の目的に使用するにはクロマト法が好適である。クロマト法としては、液体クロマト法や薄層クロマト法やガスクロマト法が良い。

液体クロマト法またはガスクロマト法として使用するには、芳香族環を含むセルロース誘導体をそのままカラムに充填するか担体に保持させて充填するかキャピラリーカラムにコーティングすることによつても使用できる。

クロマト用分離剤は粒状であることが好ましいことから、芳香族環を含むセルロース誘導体を化合物の分離剤として用いるには、芳香族環を含むセルロース誘導体を破碎するか、ビーズ状にすることが好ましい。粒子の大きさは使用するカラムやプレートの大きさによつて異なるが、 $1\mu m \sim 10mm$ であり、好ましくは $1\mu m \sim 300\mu m$ で、粒子は多孔質であることが好ましい。

さらに分離剤の耐圧能力の向上、溶媒置換による膨潤、収縮の防止、理論段数の向上のために、芳香族環を含むセルロース誘導体は担体に保持させることが好ましい。適当な担体の大きさは、使用するカラムやプレートの大きさにより変るが、一般に $1\mu m \sim 10mm$ であり、好ましくは $1\mu m \sim 300\mu m$ である。担体は多孔質であることが好ましく、平均孔径は $10\text{\AA} \sim 100\mu m$ であり、好ましくは $50\text{\AA} \sim 50000\text{\AA}$ である。又孔径対粒径の比が $1/10$ 以下であることが好ましい。芳香族環を含むセルロース誘導体を保持させる量は担体に対して $1 \sim 100$ 重量%、好ましくは $5 \sim 50$ 重量%である。

芳香族環を含むセルロース誘導体を担体に保持させる方法は化学的方法でも物理的方法でも良い。物理的方法としては、芳香族環を含むセルロース誘導体を可溶性の溶剤に溶解させ、担体と良く混合し、減圧又は加温下、気流により溶剤を留去させる方法や、芳香族環を含むセルロース誘導体を可溶性の溶剤に溶解させ、担体と良く混合した後該溶剤と相溶性のない液体中に攪拌、分散せしめ、該溶剤を拡散させる方法もある。このようにして担体に保持したセルロース誘導体を結晶化する場合には熱処理などの処理を行うことができ

る。また、少量の溶剤を加えて芳香族環を含むセルロース誘導体を一旦膨潤あるいは溶解せしめ、再び溶剤を留去することによりその保持状態、ひいては分離能を変化せしめることが可能である。

担体としては、多孔質有機担体又は多孔質無機担体があり、好ましくは多孔質無機担体である。多孔質有機担体としては適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等から成る高分子物質があげられる。多孔質無機担体として適当なものはシリカ、アルミナ、マグネシア、酸化チタン、ガラス、ケイ酸塩、カオリンの如き合成若しくは天然の物質があげられ、芳香族環を含むセルロース誘導体との親和性を良くするために表面処理を行つても良い。表面処理の方法としては、有機シラン化合物を用いたシラン処理やプラズマ重合による表面処理法等がある。

なお光学分割にセルロース誘導体を用いる場合、化学的に同じ誘導体であつてもその分子量、結晶化度、配向性などの物理的状态により分離の特性が変化する場合があるので、目的とする用途にふさわしい形状を与えた後で、あるいは与える過程において熱処理、エッチングその他の物理的、化学的处理を加えることができる。

液体クロマト法に使用する際の展開溶媒としては、芳香族環を含むセルロース誘導体を溶かす溶媒は使用できないが、芳香族環を含むセルロース誘導体を化学的方法で担体に結合させた場合や、芳香族環を含むセルロース誘導体を架橋した場合には特に制約はない。

また薄層クロマトグラフィーを行なう場合には $0.1\mu m \sim 0.1mm$ 程度の粒子から成る本発明の分離剤と必要であれば少量の結合剤より成る $0.1mm \sim 100mm$ の厚さの層を支持板上に形成すれば良い。

また芳香族環を含むセルロース誘導体を中空糸に紡糸し、この中に分離しようとする化合物を含む溶離液を流し、中空糸内壁への吸着を利用することもできる。また通常の糸に紡糸し、これを並行にたばねてカラム中に詰め、その表面への吸着を利用することもできる。膜分離を行なう場合には中空糸あるいはフィルムとして用いることができる。

本発明の芳香族環を含むセルロース誘導体を主たる構成要素とする分離剤は、化合物の分離に有効で、特に従来分離が非常に困難であつた光学異

性体の分割に有効である。分離の対象となる光学異性体は不斉中心を持つ化合物や分子不斉な化合物で芳香族環を含むセルロース誘導体によつて光学異性体のどちらか一方がより強く保持されるものである。

* 5

容量比 (k') = $\frac{[(\text{対掌体の保持時間}) - (\text{デッドタイム})]}{(\text{デッドタイム})}$

分離係数 (α) = $\frac{\text{より強く吸着される対掌体の容積比}}{\text{より弱く吸着される対掌体の容積比}}$

分離度 (S_r) = $\frac{2 \times (\text{より強く吸着される対掌体とより弱く吸着される対象体の両ピーク間の距離})}{\text{両ピークのバンド幅の合計}}$

合成例 1

(安息香酸セルロースの合成)

① 低分子量三酢酸セルロースの合成

数平均重合度110、酸化度2.94の三酢酸セルロース100gを1000mlの酢酸に溶解し、5.2mlの水と5mlの濃硫酸を加え、80°Cに保ち3時間低分子化反応を行なつた。反応後、反応液を冷却し、過剰の酢酸マグネシウム水溶液で硫酸を中和した。該溶液を3ℓの水の中に加えることにより低分子量三酢酸セルロースを沈殿として分離し、G3グラスフィルターによつてろ別、更に1ℓの水に分散した後、ろ別し、真空乾燥した。該生成物は塩化メチレンに溶解し、2-プロパノールにより再沈殿する操作を2回繰り返して精製し乾燥した。

該生成物はその赤外スペクトル、NMRスペクトルからは三酢酸セルロースと考えて矛盾なく、蒸気圧浸透圧法 (CORONA117、クロロホルム-1%エタノール) による数平均分子量は7900 (重合度27) と求められた。

② 低分子量セルロースの合成

上記低分子量三酢酸セルロース5.0gを50mlのビリジンに溶解し、更に4.0mlの100%氷ヒドラジンを加えた。1時間室温放置した後、90~100°Cに加熱した。生成した沈殿をグラスフィルターでろ過、ビリジンにて洗滌した後、ビリジンを含んだまま次の反応に用いた。

③ 低分子三安息香酸セルロースの合成

上記の低分子量セルロースをビリジン50ml、トリエチルアミン21ml中に分散し、触媒として4-(ジメチルアミノ)ビリジン200mgを加え、攪拌しながら塩化ベンゾイル11.6mlを徐々に滴下した。室温に3時間放置した後、10時間120

* 以下本発明を合成例及び実施例によつて詳述するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、実施例中に表わされる用語の定義は以下の通りである。

°Cに保ち、反応を終つた。生成したビリジン溶液を大過剰のメタノール中に加え、生成した沈殿をろ過、メタノールにより洗滌した。該生成物を塩化メチレンに溶解し、エタノールにより再沈殿する精製操作を3回繰り返した。

該生成物はその赤外スペクトル、NMRスペクトルから三安息香酸セルロースと考えて矛盾はなかつた。ビリジン中で無水酢酸で処理した後もNMR上でアセチル基の導入が認められなかつたことから、遊離水酸基は残存せず、すべて安息香酸エステルとなつているものと考えられる

合成例 2

(光学分割用充填剤の合成)

① シリカゲルのシラン処理

シリカビーズ (Merck社製 Lichrospher SI1000) 10gを200ml枝付丸底フラスコに入れ、オイルバスで120°C、3時間真空乾燥した後常圧に戻し、室温になつてからN₂を入れた。先に蒸留しておいたトルエンを乾燥したシリカビーズに100ml加えた。次にジフェニルジメトキシシラン (信越化学社製 KBM202) を3ml加えて攪拌後、120°Cで1時間反応し、3~5mlトルエンを濃縮後、120°Cで2時間反応した。グラスフィルター (G-4) で吸引ろ過し、トルエン50mlで3回、メタノール50mlで3回洗滌し、40°Cで1時間真空乾燥をした。

次に処理したシリカビーズ約10gを200ml枝付丸底フラスコに入れ、オイルバスで100°Cで3時間真空乾燥した後、常圧に戻し室温になつてからN₂を入れた。

蒸留したトルエン100mlを乾燥したシリカビーズに加えた。次にトリチルシリル化剤N, O

—Bis—(トリメチルシリル) アセトアミド 1 mlを加えて攪拌し、115°Cで3時間反応させた。

次にガラスフィルターG-4でろ過後、トルエンで洗滌をし、約4時間真空乾燥をした。

② コーティング

合成例1で得られた安息香酸セルロース1.6gを塩化メチレン10.0mlに溶解し、G-3ガラスフィルターでろ過した。

シラン処理したシリカゲル3.5gと、該安息香酸セルロース溶液7.5mlを混合し、減圧下で溶媒を留去した。

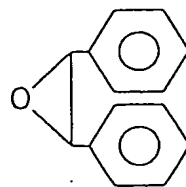
実施例 1

合成例2で得られた安息香酸セルロースをコーティングしたシリカゲル充填剤を、内径0.46cm、長さ25cmのステンスカラムにスラリー法（メタノール溶媒）でパッキングした。これを高速液体クロマトグラフのカラムとして使用し、種々のラセミ体を光学分割した結果を第1図、第2図及び表1に示した。

尚、図及び表中の符号は365nmでの旋光度の符号を示す。

第1図はトランススチルベンオキシド

5

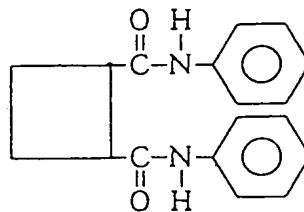


の光学分割チャート〔流速0.2

10

ml/分、溶媒ヘキサン/2-プロパノール（9：1）〕を示し、第2図はシクロブタン誘導体

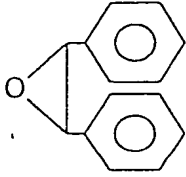
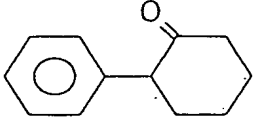
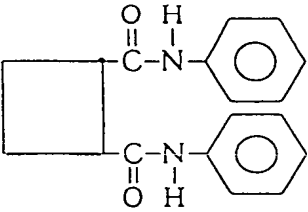
15

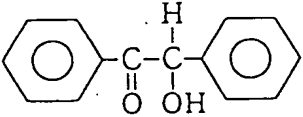


の光学分割チャート

〔流速0.2ml/分、溶媒エタノール〕を示す。

表1 種々のラセミ体の光学分割

ラセミ体	容 量 比		分離係数 α	分離度 R_s
	k_1'	k_2'		
トランススチルベンオキシド 	0.71(+)	1.00(-)	1.4	2.2
2-フェニルシクロヘキサン 	0.99(-)	1.14(+)	1.2	0.98
シクロブタン誘導体 	0.42(+)	0.64(-)	1.5	0.97

ラセミ体	容 量 比		分離係数 α	分 離 度 R_s
	k_1'	k_2'		
ベンゾイン 	0.53(+)	0.58(-)	1.1	—

(註) カラム: 25cm×0.46cm φ

流速0.2ml/min、溶媒エタノール

比較例 1

通常の均一法酢化によつて製造された三酢酸セルロース(蒸気圧浸透圧法による数平均重合度110、分子量分布 $\overline{M}_w/\overline{M}_n=2.45$ 、遊離水酸基含有量0.35%) 140gを1.4ℓの酢酸(関東化学特級試薬)中で膨潤せしめ、無水酢酸23.2ml、硫酸7.0ml、水8.4mlを加え、3時間80℃で反応させた。その後、氷水で冷却し、26%酢酸マグネシウム水溶液86.8gで硫酸を中和した。生成した溶液は水/2-プロパノール混合溶媒に加えて酢酸セルロースを沈殿させ、ろ別し、乾燥した。得られた酢酸セルロースをアセトンに溶解させ、不溶部を加圧ろ過することによつて除いた後、沈殿が生成しない程度の水を加え、ロータリエバポレータを用いて溶媒を留去した。得られた白色粉末を減圧乾燥した。

得られた結晶性酢酸セルロースは、X線回折の結果から46%の結晶化度と0.58°の半値巾を持っていた。又、メタノール-塩化メチレン(1:1)混合溶媒中の粘度より平均重合度は23であつた。又遊離水酸基含量は0.8%であつた。電子顕微鏡による観察の結果、径1~10μmの多孔性粒子であることが明らかになつた。このトリアセチルセルロースを、メタノールを溶媒にしてスラリー法でバッキングを行ない、実施例1と同じ条件で分割を行なつた。トランススチルベンオキサイドの分離係数 $\alpha=1.34$ 、分離度 $R_s=0.91$ であり、2-フェニルシクロヘキサノン及びベンゾインはピークの分離が見られなかつた。

合成例 3

数平均重合度110、アセチル化度2.94のセルローストリアセテート100gを1ℓの酢酸に溶媒し、5.2mlの水と5mlの濃硫酸を加え、80℃、3時間反応を行つた。反応液を冷却した後、過剰の酢酸

マグネシウム水溶液で硫酸を中和した。該溶液を3ℓの水の中に入れて低分子量化したセルローストリアセテートを沈殿させた。これをグラスフィルターG3によつてろ別し、更に1ℓの水に分散後ろ別し、真空乾燥した。生成物を塩化メチレンに溶解後、2-プロパノールに再沈殿する操作を2回繰り返して精製した後乾燥した。生成物は赤外スペクトル、NMRスペクトルよりセルロースアセテートであり、蒸気圧浸透圧法より求めた数平均分子量は7900であり、数平均重合度に換算すると27であつた。蒸気圧浸透圧法はペーパープレッシャーオスモメーターCORONA117を用いて溶媒にクロロホルム-1%エタノールの混合溶媒を使用して測定した。

得られた低分子量セルローストリアセテート10.0gを100mlのピリジンに溶解し、更に8.0mlの100%水とヒドラジンを加えた。室温で1時間放置した後90~100℃に加熱した。生成した沈殿物をグラスフィルターでろ別後ピリジンで洗浄した。得られた生成物はIRスペクトルよりセルロースであることを確認した。

得られた低分子量セルロースを用いてHusemanらの方法(Makromol. Chem., 176, 3269(1975))に従つてトリベンジルセルロースエーテルを合成した。生成物は、NMRスペクトル及びIRスペクトルより確認した。IRスペクトルにおいて、水酸基の吸収が全く認められないことから置換度は約3であると考えられる。

NMR(CDCl₃) 87.1(multiplets) 15H

85.3~82.8(multiplets) 13H

IR(KBr disc.) 1950(w)、1870(w)、1805(w)、1740(w)、1605(m)、1500(m)、740(s)、700(s)

いずれも置換ベンゼン環を示す。

1050~1100(vs) グリコシド結合 合成例 4

シリカビーズ (Merck 社 製 LiChrospher SI1000) 10 g を 200 ml 枝付丸底フラスコに入れ、オイルバスで 120°C、3 時間真空乾燥した後 N₂ を入れた。CaH₂ を入れて蒸留したトルエンをシリカビーズに 100 ml 加えた。次にジフェニルジメトキシシラン (信越化学 KBM202) を 3 ml 加えて攪拌後、120°C で 1 時間反応させた。さらに 3~5 ml のトルエンを留去後 120°C で 2 時間反応させた。ガラスフィルターで濾過し、トルエン 50 ml で 3 回、メタノール 50 ml で 3 回洗浄し、40°C で 1 時間真空乾燥を行った。

次にシリカビーズ約 10 g を 200 ml 枝付丸底フラスコに入れ、100°C で 3 時間真空乾燥した後、常圧に戻し室温になつてから N₂ を入れた。蒸留したトルエン 100 ml を乾燥したシリカビーズに加えた。次にトリメチルシリル剤 N, O-Bis-(トリメチルシリル) アセトアミド 1 ml を加えて攪拌し、115°C で 3 時間反応させた。次にグラスフイ*

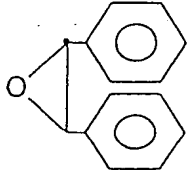
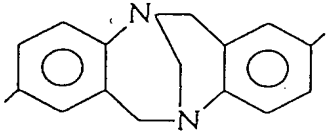
*ルターで濾過後、トルエンで洗浄をし、約 4 時間真空乾燥した。

合成例 3 で得られたトリベンジルセルロースエーテルを、クロロホルムに溶解し、クロロホルムの 4 倍量に当るメタノールを加え可溶部と不溶部に分けた。可溶部 1.2 g を塩化メチレン-ベンゼン (5 ml-2.5 ml) の混合溶媒に溶解させ、該溶液の 6 ml をシラン処理したシリカゲル 3.2 g と混合し、減圧下で溶媒を留去した。このシリカビーズを光学分割用の充填剤とした。

実施例 2

合成例 4 で得られたトリベンジルセルロースエーテルを担持したシリカビーズを長さ 25 cm 内径 0.46 cm のステンレスカラムにスラリー法で充填した。高速液体クロマトグラフ機は日本分光工業 (株) 製の TRIROTAR-SR を用い、検出器は UVIDEC-V を用いた。流速は 0.2 ml/min で、溶媒にはエタノールを使用した。種々のラセミ体を分割した結果を表 2 に示した。

表 2 種々のラセミ体の光学分割

ラセミ体	容 量 比		分離係数 α	分離度 R_s
	k_1'	k_2'		
	0.75	0.99	1.32	1.50
	0.66	0.99	1.46	1.12

合成例 5

セルロース (メルク社、カラムクロマト用) 1 g を乾燥ピリジン 50 ml に分散させ、これにフェニルイソシアナート 8 ml を加え攪拌下 110°C に保つた。16 時間後反応物を 1 l のメタノールに注ぎ、生じた白色の固形物を濾別し、室温で 2 時間、60°C で 3 時間減圧乾燥した。収量は 1.45 g であった。

生成物はクロロホルム、塩化メチレン、ジオキ

サン等にほぼ完全に溶解した。赤外および NMR スペクトルによりセルローストリスフェニルカルバメートであることを確認のうえ、GPC で求めた重合度は 200 であった。

元素分析

測定値 C、60.93%；H、4.68%；N、7.93%
理論値 C、62.42%；H、4.85%；N、8.09%
[(C₂₇H₂₃N₃O₅)_nとして]

合成例 6

15

シリカゲル (Lichrospher SI4000、メルク社) 102g を 180°C で 2 時間乾燥後、乾燥ベンゼン 600 ml、ピリジン 6 ml および 3-アミノプロピルトリエトキシシラン 20 ml の混合物中に分散させ、加熱還流下で 16 時間反応させた。反応終了後反応混合物を 2 l のメタノール中に注ぎ、修飾シリカゲルを分別した。

合成例 5 で得たセルローストリスフェニルカルバメート 0.76 g をジオキサン 10 ml とエタノール 5 ml の混合溶媒に溶解させた。微量の不溶物を除いたのち、溶液 5 ml に修飾シリカゲル 3.0 g を混合し、減圧下で溶媒を留去した。この担持操作をさらに 2 度繰り返し、セルローストリスフェニルカルバメート担持シリカゲルを調製した。

実施例 3

合成例 6 で調製した担持シリカゲルを長さ 25 cm 内径 0.46 cm のステンレスカラムにスラリー法で充填した。高速液体クロマトグラフは日本分光工業

16


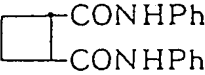
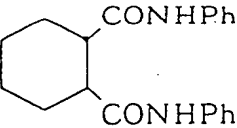
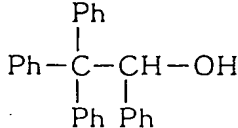
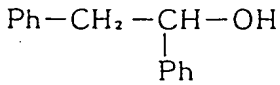
(株) 製の TRIROTAR-Ⅱ を、検出器には UVIDEC-Ⅲ および DIP-181 旋光計を用いた。溶媒には (1) ヘキサン / 2-プロパノール (混合体積比 90 : 10)、(2) ヘキサン / 2-プロパノール (80 : 20)、(3) ヘキサン / 2-プロパノール / ジエチルアミン (80 : 20 : 0.001)、(4) エタノール / 水 (50 : 50)、(5) エタノール / 水 (70 : 30) を用い、流速はいずれも 0.5 ml/min、カラム温度は 25°C とした。

種々のラセミ体の分割結果を表 3-1 ~ 3-4 に、種々のアキラルな化合物の分離結果を表 4 に示した。

分子量測定

分子量は標準ポリスチレンに対する校正曲線を用いて GPC 法により求めた。GPC カラムは Shodex A 80M を、溶媒にはテトラヒドロフランを使用した。

表 3-1 セルローストリスフェニルカルバメートによる光学分割

ラセミ体	溶離液 ^{a)}	k _i ' (旋光性) ^{b)}	α	R _s
 <chem>NC(=O)[C@H](c1ccccc1)[C@H](C(=O)Nc2ccccc2)c3ccccc3</chem>	1	1.92	1.46	1.27
 <chem>NC(=O)[C@H](c1ccccc1)[C@@H](C(=O)Nc2ccccc2)c3ccccc3</chem>	1	3.64	1.20	—
 <chem>NC(=O)[C@H]1CCCC[C@@H]1C(=O)Nc2ccccc2</chem>	1	0.65	1.88	1.06
 <chem>O[C@H](c1ccccc1)[C@H](c2ccccc2)[C@H](c3ccccc3)[C@H](c4ccccc4)O</chem>	1	2.39	1.23	0.77
 <chem>O[C@H](c1ccccc1)[C@H](c2ccccc2)Cc3ccccc3[C@H](c4ccccc4)O</chem>	1	1.32	1.13	0.58

17

18

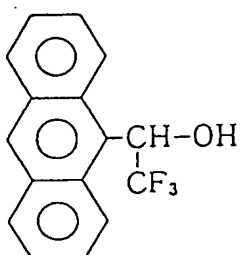
ラセミ体	溶離液 ^{a)}	k_1' (旋光性) ^{b)}	α	R_s
	1	1.42	1.47	1.38

表 3 - 2

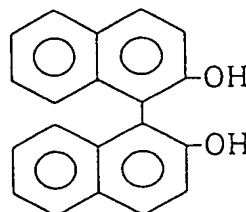
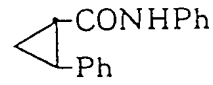
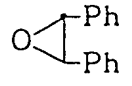
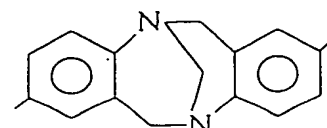
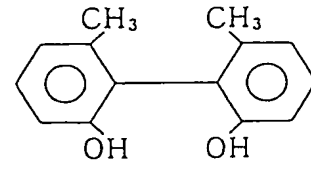
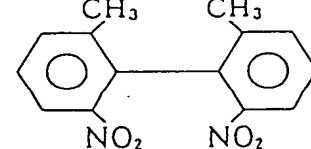
ラセミ体	溶離液 ^{a)}	k_1' (旋光性) ^{b)}	α	R_s
	1	6.38	1.19	0.97
	1	5.92	1.95	3.36
	1	0.58(+)	1.53	2.00
	1	1.02	1.39	1.73
	1	2.06(-)	1.68	2.56
	1	3.67(-)	1.52	3.50

表 3 - 3

ラセミ体	溶離液 ^{a)}	k_1' (旋光性) ^{b)}	α	R_s
Cr(aoac) ₃	1	2.00(-)	1.48	1.14

19

20

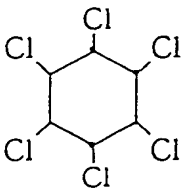
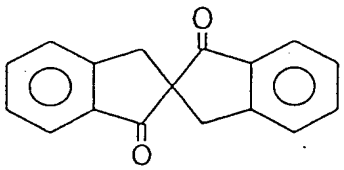
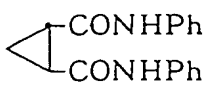
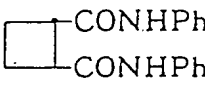
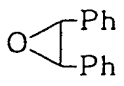
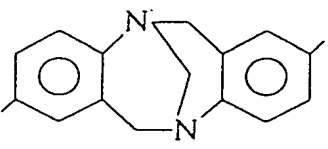

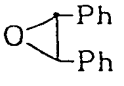
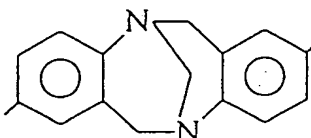
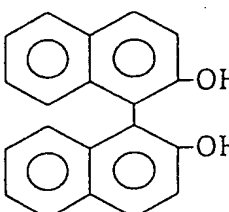
ラセミ体	溶離液 ^{a)}	k ₁ ' (旋光性) ^{b)}	α	R _s
Co(aoac) ₃	1	2.24(+)	1.31	0.75
	1	0.50(+)	3.09	2.26
Ph-S(=O)-CH ₂ COOCH ₃	2	1.07(+)	1.08	0.53
	3	6.38(-)	1.24	1.07
	4	4.27(-)	1.22	0.86
	4	5.35(+)	1.12	—

表 3 - 4

ラセミ体	溶離液 ^{a)}	k ₁ ' (旋光性) ^{b)}	α	R _s
	4	11.3(+)	1.36	1.74
	4	6.70(+)	1.17	0.85
	5	0.49(-)	1.13	—
	5	1.85(+)	1.31	1.58

21

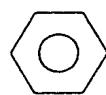

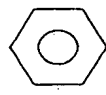
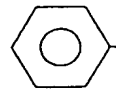
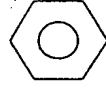
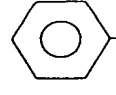
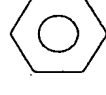

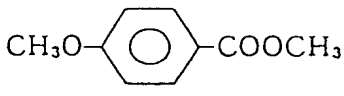
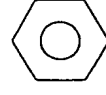
22

ラセミ体	溶離液 ^{a)}	k ₁ ' (旋光性) ^{b)}	α	R _s
	5	1.30(+)	1.21	0.9
	5	0.85(+)	1.27	0.68

- a) 溶離液 1 ヘキサン/2-プロパノール (90:10)
 // 2 // (80:20)
 // 3 ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン (80:20:0.001)
 // 4 エタノール/水 (50:50)
 // 5 エタノール/水 (70:30)

b) 波長365nm

表4 セルローストリスフェニルカルバメートによるアキラルな化合物の分離^{a)}

化合物	保持時間/分	化合物	保持時間/分
	6.30		8.95
	6.80		10.05
	6.90		15.25
	7.60		16.30
	8.33	CH ₃ COOC ₂ H ₅	8.85
	8.65	CH ₃ COCH ₃	9.75
		Et ₃ N	6.75
		Et ₂ NH	7.70

a) 溶離液: ヘキサン/2-プロパノール(80:20)

合成例 7

数平均重合度110、アセチル化度2.49のセルローストリアセテート100gを、1ℓの酢酸に溶解し、5.2mlの水と5mlの濃硫酸を加え、80°C、3時間反応させた。反応液を冷却し、過剰の酢酸マ

23

グネシウム水溶液で硫酸を中和した。該溶液を3ℓの水に入れて、低分子量化したセルローストリアセテートを沈殿させた。グラスフィルターG3によつて汙別、更に1ℓの水に分散後汙別し、真空乾燥した。生成物を塩化メチレンに溶解させ、2-プロパノールに再沈殿する操作を2回繰り返して精製した後乾燥した。生成物は、IRスペクトル及びNMRスペクトルよりセルローストリアセテートであり、蒸気圧浸透圧法より求めた数平均分子量は7900で、数平均重合度に換算すると27であつた。蒸気圧浸透圧法は、ペーパープレツシャーオスモメーターCORONA117を用いて溶媒にクロロホルム-1%エタノールの混合溶媒を使用して測定した。

得られた低分子量セルローストリアセテート10.0gを100mlのビリジンを溶解し、更に8.0mlの100%水和ヒドラジンを加えた。室温で1時間放置した後、90~100°Cに加熱した。生成した沈殿物をグラスフィルターで汙別後ビリジンで洗浄した。得られた生成物は、IRスペクトルよりセルロースであることを確認した。

得られた低分子量セルロース5gと若干のビリジンに乾燥ビリジンを100ml加えて分散させ、水を除くためにベンゼン100mlを加えて、精留管を通して留去した。残った低分子量セルロースのビリジン懸濁液を60~70°Cに加熱し、攪拌しながら16.3mlのフェニルイソシアナートを滴下し、100~105°Cで3時間35分保つた。ビリジン、フェニルイソシアナートを減圧下で留去し、反応物を塩化メチレン中に入れて溶解させた。副生した塩化メチレン不溶物をグラスフィルターG3にて汙別した後、可溶部を2-プロパノールで分別した。2-プロパノール不溶の生成物は、5.67g得られ淡褐色固体であつた。IRスペクトル、NMRスペクトルより、セルローストリスフェニルカルバメートであることを確認した。

IRスペクトル： $3500\text{cm}^{-1}(\nu_{\text{NH}})$ 、 $3300\text{cm}^{-1}(\nu_{\text{NH}})$ 、

24

$1700\text{cm}^{-1}(\nu_{\text{C=O}})$ 、 $1530\text{cm}^{-1}(\nu_{\text{NH}})$ 、

NMRスペクトル：18H Broad singlet centered at $\delta 7$

7H multiplets $\delta 6.0\sim 3.0$

5 合成例 8

シリカゲル (Lichrospher SI 1000、メルク社製) を乾燥窒素気流中で2~10時間120~150°Cに加熱し、乾燥した。乾燥したシリカゲル20gを無水ベンゼン100mlに懸濁し、そこに3-アミノプロピルトリメトキシシラン6gを加え、乾燥窒素気流下加熱還流した。このとき生成するメタノールは系外に除くようにして5~10時間反応させた。反応終了後室温に冷却し、グラスフィルターで汙過した。得られた修飾シリカゲルは無水ベンゼンで洗つた後、真空中40°Cで乾燥した。

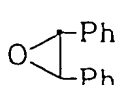
アミノプロピルシラン処理したシリカゲル6gを80°Cで2時間減圧乾燥後、50mlの乾燥塩化メチレン中に分散させ、さらにトリエチルアミン2ml、フェニルイソシアナート1mlを加えてよく混合し、1日放置した。その後1時間40°Cに加熱した。溶媒をデカンテーションし、塩化メチレン、エタノール、アセトンで洗浄後乾燥した。

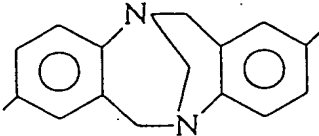

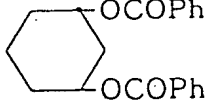
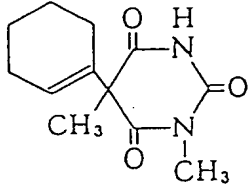
合成例7で得られた、セルローストリスフェニルカルバメート0.9gを塩化メチレン4.5mlに溶解させ、修飾したシリカゲル3.5gと混合し、減圧下で溶媒を留去してセルローストリスフェニルカルバメート担持シリカゲルを調製した。

実施例 4

合成例8で得られた、セルローストリスフェニルカルバメートを担持したシリカゲルを、長さ25cm内径0.46cmのステンレスカラムにスラリー法で充填した。高速液体クロマトグラフは日本分光工業㈱製のTRIOTARSRを用い、検出器はUVIDEC-Vを用いた。流速は0.2ml/minで溶媒にはヘキサン/2-プロパノール(9:1)を使用した。種々のラセミ体を分割した結果を表5に示した。

表5 種々のラセミ体の光学分割

ラセミ体	容量比		分離係数 α	分離度 R_s
	k_1'	k_2'		
	1.13	1.39	1.23	1.89

ラセミ体	容量比		分離係数	分離度
	k_1'	k_2'	α	R_s
	2.18	2.60	1.19	1.30
	4.50	5.60	1.24	0.90
	2.33	2.70	1.16	0.5
	11.9	13.3	1.12	—

合成例 9

〔セルローストリ（p-トリルカルバメート）の合成〕

セルロース1.00g、ビリジン50ml、p-トリルイソシアナート8.0mlの混合物を19時間、約110°Cで加熱し、その後、反応溶液をメタノールに注ぎ入れ生成物を析出させた。グラスフィルターで生成物を集め、デシケーター中、アスピレーターによる乾燥の後、60°Cで2時間真空乾燥を行った。

収量は2.72gであり、収率は78.6%であつた。

生成物はクロロホルム、ジクロロメタンに加熱溶解し、又テトラヒドロフラン、2, 4-ジオキサンに易溶であつた。

元素分析

C% H% N%

測定値	63.68	5.48	7.43
-----	-------	------	------

理論值	64.16	5.56	7.48
-----	-------	------	------

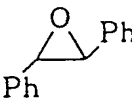
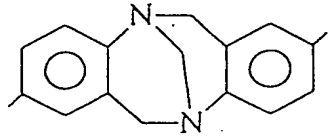
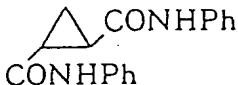
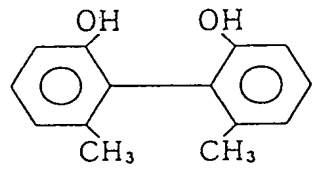
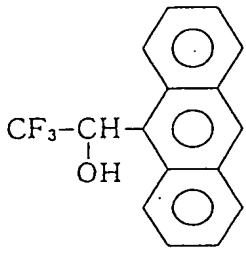
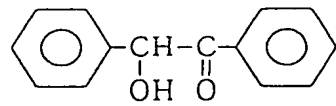
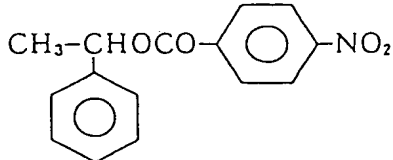
合成例 10

合成例 9 で得たセルローストリ（p-トリルカルバメート）0.75 g にジクロロメタン 10 ml を加え、更にテトラヒドロフランを 1 ml 加え、完全に溶かし、遠沈により不溶物を除いた。これを 3-アミノプロピルシラン処理したシリカゲル 3.0 g に加え、溶媒を留去した。この担持操作を更に 2 回繰り返し、セルローストリ（p-トリルカルバメート）担持シリカゲルを調製した。

30 实施例 5

合成例10で得られた、セルローストリ（ポート
リルカルバメート）を担持したシリカゲルを、長
さ25cm、内径0.46cmのステンレスカラムにスラリ
ー法で充填した。高速液体クロマトグラフは日本
35 分光工業^株製のTRIROTARSRを用い、検出器
はUVIDEC-Vを用いた。流速は0.2ml/minで
溶媒にはヘキサン／2-ブロパノール（9：1）
に使用した。種々のラセミ体を分割した結果を表
6に示した。

表 6 種々のラセミ体の光学分割

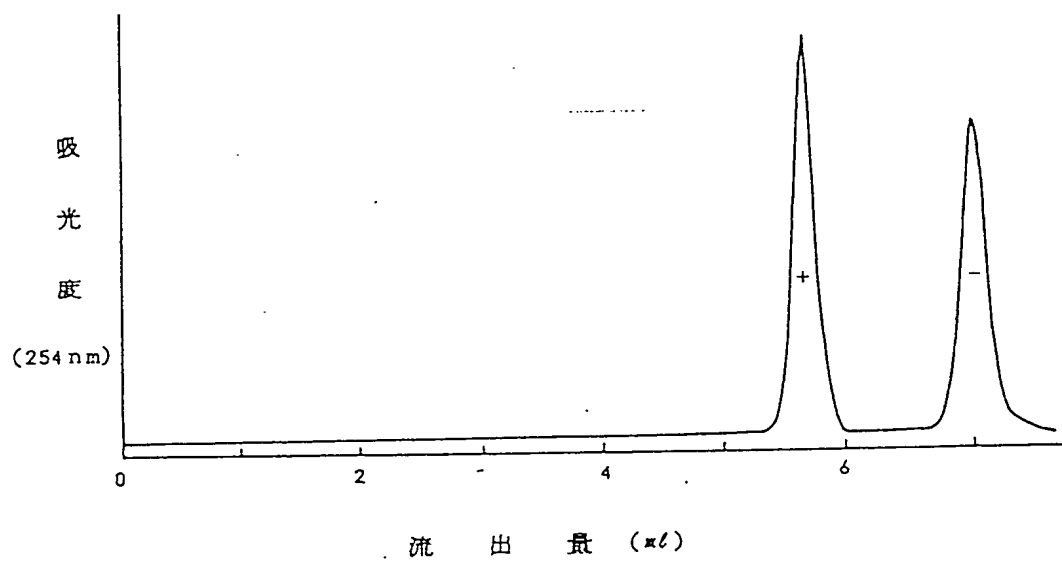
ラセミ体	容量比 k'_1	分離係数 α	分離度 R_s
	0.51(+)	1.55	2.39
	0.75(+)	1.48	2.61
	1.83(-)	1.35	1.79
Co(acac) ₃	0.90(+)	1.75	3.39
	2.48(-)	1.30	0.86
	1.54(-)	1.52	3.83
	3.00(-)	1.12	1.13
Tr-CH(OH)-Ph	1.33(+)	1.37	2.46
	1.48(-)	1.09	0.83

図面の簡単な説明

を用いた光学分割の例を示すチャートである。

第1図及び第2図は本発明の光学分割用充填剤

第1図



第2図

